Ueber chronische Methylalkoholvergiftung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin und Chirurgie der Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Alfred Leo
Assistenzarzt.

Breslau 1928.
Buchdruckerei Emil Wurst, Breslau 1, Schmiedebrücke 33.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

Berichterstatter: Geheimrat Pohl.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Über chronische Methylalkoholvergiftung.

Von

Alfred Leo.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Breslau, Direktor: Geh. Rat *Pohl*.)

(Eingegangen am 3. November 1927.)

Durch die Untersuchungen von *Pringsheim*[1] erscheint der Mechanismus der Gewöhnung an den Äthylalkohol wenigstens teilweise geklärt: der chronisch vergiftete Organismus verbrennt den Äthylalkohol schneller als der normale (in etwa zwei Drittel der Zeit), während die ausgeschiedenen Mengen in Harn, Kot und exhalierter Luft kaum eine Änderung erfahren. Zugleich werden — wie es den Anschein hat — neue Stätten (z. B. der Herzmuskel) zum Zwecke der Alkoholverbrennung herangezogen.

Die Gewöhnung an den Äthylalkohol ist jedoch keineswegs eine spezifische. *Rudolf A. P. Rosenfeld*[2] konnte zeigen, daß mit Methylalkohol vorbehandelte Tiere (Kaninchen) auf sonst schwer toxische Dosen von Äthylalkohol weniger stark reagieren, während umgekehrt aus einer Arbeit von *Asser*[3] hervorgeht, daß mit hohen Dosen von Äthyl- und Amylalkohol gefütterte Hunde Methylalkohol anders und wahrscheinlich vollständiger verbrennen; jedenfalls sank bei so vorbehandelten Tieren die Ausscheidung der Ameisensäure (bekanntlich ein Zwischenprodukt bei der CH_3OH-Oxydation) auf ein Drittel des Normalwertes. Chronische Vergiftungsversuche mit Methylalkohol an Ratten (*Sollmann*[4]), an Kaninchen (*Rost* und *Braun*[5]) geben für die Frage der Gewöhnung an diese Substanz keine Anhaltspunkte.

Unsere Kenntnis bezüglich der Wirkung des CH_3OH bei lange fortgesetzter Darreichung an Hunden beschränkt sich im Grunde auf eine einzige Angabe aus dem Jahre 1892, nämlich aus der Arbeit *Pohls*[6] „Über die Oxydation des Methyl- und Äthylalkohols im Tierkörper", in der zum ersten Male das Auftreten der Ameisensäure im Harn als Zwischenprodukt bei der CH_3OH-Oxydation nachgewiesen wurde. „Dagegen gelang es mir niemals, so schreibt *Pohl*, Hunde bei Zufuhr von Methylalkohol, wenn die Dosen auch nicht größer als 15 bis 20 ccm waren und in zweitägigen Intervallen gegeben wurden, länger als einige Tage am Leben zu erhalten. Die Tiere lagen

[1] Diese Zeitschr. **12**, 143, 1908.
[2] Zeitschr. f. Immunitätsf. u. exper. Therap. **21**, 228, 1914.
[3] Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. **15**, 325, 1914.
[4] Journ. of pharm. a. exper. therap. **16**, 291, 1920.
[5] Arbeiten aus dem Reichgesundheitsamt **57**, 580.
[6] Arch. f. exper. Pathol. u. Therap. **31**, 281, 1893; diese Zeitschr. **127**, 66, 1922.

gewöhnlich tagelang komatös da, erwachten kaum aus dem Schlafzustand, fraßen nichts und gingen, auch wenn man mit der Alkoholzufuhr abbrach, zugrunde. Als einziger, regelmäßiger Sektionsbefund ist eine intensive Verfettung der Leber anzuführen, deren Einzelheiten mit den Befunden *Kahldens* sehr gut übereinstimmten." Indessen liegt es auf der Hand, daß diese relativ allgemein gehaltenen Angaben — zumal bei Fehlen näherer Daten über das Gewicht der zur Verwendung gelangten Tiere, der gewählten Alkoholkonzentration usw. — nicht geeignet sind, die Frage der Möglichkeit einer chronischen Vergiftung mit Methylalkohol als im negativen Sinne entschieden erscheinen zu lassen. Vor allem schließen sie nicht aus, daß es bei anderer Versuchsanordnung (Einschleichen mit kleinsten Dosen, die keine oder nur ganz geringe Symptome machen) nicht doch möglich sei, Gewöhnung an größere und das Bild einer chronischen Vergiftung zu erzeugen. Vielleicht, daß frühere Untersucher von der Bearbeitung dieses Problems *der* Umstand zurückgeschreckt haben mag, daß gerade hier die Versuchstierfrage von geradezu ausschlaggebender Bedeutung ist (Kaninchen z. B. eignen sich infolge sehr ausgesprochener und anscheinend völlig ungesetzmäßiger Überempfindlichkeit gegen CH_3OH überhaupt nicht. Vgl. *R. Rosenfeld* und *Krol*[1]).

Die hier bestehende Lücke auszufüllen, übernahm ich.

Zwei Fragestellungen leiteten uns bei unseren unten mitzuteilenden Versuchen:

I. Läßt sich eine chronische Vergiftung bzw. Gewöhnung an CH_3OH erzeugen?

II. Wie ist der Mechanismus einer solchen Gewöhnung?

Eine derartige Untersuchung ist um so wichtiger, als in der allerletzten Zeit durch *Neuberg* und *Ottenstein*[2] der Nachweis geringer Mengen von Methylalkohol im Tabakrauch erbracht ist, und auch die Möglichkeit einer chronischen Vergiftung dort erwähnt wird. Es ist allerdings zu bemerken, daß beim Methylalkohol weniger die Menge als die Konzentration über seine Toxizität entscheidet, und gerade im Tabakrauch die Konzentration sehr gering ist. Außerdem wird von dieser Spur Methylalkohol (42 mg beim Verrauchen von 70 g Tabak) möglicherweise ein Teil gleich exhaliert. Dabei ist noch zu erwähnen, daß auch von dem resorbierten Teile etwa ein Fünftel der Menge nach *Völtz* und *Dietrich*[3] unverändert ausgeatmet werden kann.

I.

Bei unseren Gewöhnungsversuchen war methodisch auf eine Reihe von Einwendungen Bedacht zu nehmen. Man hat wiederholt (bestärkt durch die bekannten Unterschiede zwischen dem experimentell erzeugten und dem klinisch beim erkrankten Menschen

[1] Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **72**, 444.
[2] Diese Zeitschr. **188**, 217, 1927.
[3] Ebendaselbst **40**, 15, 1912.

sich darbietenden Vergiftungsbild) die Vergiftungsursache nicht im CH_3OH selbst, sondern in verschiedenen, häufig anzutreffenden Verunreinigungen desselben suchen zu müssen geglaubt. Diesem gänzlich unbegründeten Einwand konnte von vornherein dadurch begegnet werden, daß neben dem käuflichen, durch die üblichen Prüfungsmethoden als rein befundenen Methylalkohol *synthetisch dargestellter*, sicher tadelloser, absolut einwandfreier gereicht wurde[1]. Es sei vorweggenommen, daß weder hinsichtlich der Formiatbildung noch im klinischen Verlauf der Intoxikation zwischen beiden irgendwelche Unterschiede festzustellen waren.

Objektive Kriterien dafür, daß die mit CH_3OH behandelten Tiere bei den unten folgenden Versuchen nicht nur den Folgen immer wiederholter akuter Intoxikationen unterlagen, sondern einer echten chronischen Vergiftung, analog dem anatomisch und klinisch so gut umrissenen Krankheitsbild des chronischen Alkoholismus der menschlichen Pathologie, waren naturgemäß schwer zu erbringen. Bei einem Hunde (12,5 kg), der in kaum 7 Wochen die enorme Menge von über 1000 ccm 97 %igen CH_3OH erhielt, konnte ich nicht einmal den von früheren Untersuchern für konstant erklärten Befund einer Fettleber erheben. Auch die Untersuchung des Urins auf Eiweiß, Zucker, Gallenfarbstoffe usw. ergab keinerlei Anhaltspunkte[2]. War so ein Krankheitsbild, das einer chronischen CH_3OH-Vergiftung entsprochen hätte, experimentell am Hund nicht zu erzeugen, so gelang es andererseits, eine Gewöhnung an diesen Körper in beträchtlichem Ausmaße zu erzielen (vgl. folgende Protokolle). Die mit langsam ansteigenden Dosen gefütterten Hunde vertrugen nicht nur die anfangs schwer toxischen Quanten ohne Symptome, sondern sogar mehrmals hintereinander Dosen, die für Kontrolltiere sicher tödlich waren und die in der Literatur als letale Dosis angegebenen Werte sogar überstiegen (8 ccm pro Kilogramm Körpergewicht). Bemerkt sei noch, daß bei der Beurteilung der allmählich statthabenden Gewöhnung neben dem Verhalten von Herzaktion, Atmung, Pupillenreaktion, Reflexen vor allem die Temperatur ein sehr feines Kriterium bot.

Die nunmehr mitzuteilenden Protokolle, die sich auf die Frage der Gewöhnung beziehen, bedürfen einer kurzen Erläuterung. Zur Verwendung gelangte teils käuflicher, durch die üblichen Prüfungs-

[1] Der Badischen Anilin- und Sodafabrik, insbesondere Herrn Direktor Dr. *Mittasch*, sei für die Überlassung des synthetischen Alkohols bestens gedankt.

[2] Leberfunktionsprüfungen oder Untersuchungen des Lipoidstoffwechsels, die ja zur Erkennung funktioneller Schädigungen bei chronischer Methylalkoholvergiftung benutzt worden sind, habe ich nicht angestellt. In dieser Richtung wären meine Versuche noch ergänzungsbedürftig.

methoden als rein befundener Methylalkohol, teils das synthetische, von den Badischen Anilin- und Sodawerken uns überlassene Präparat, beide zumeist in 50%iger Verdünnung. Wie bereits oben angedeutet wurde, waren weder im Vergiftungsbilde noch bezüglich der Formiatausscheidung irgendwelche Unterschiede zu konstatieren.

Ein an Alkohol ungewöhnter, 6 kg schwerer Hund schied nach Verabreichung von 10 ccm 97%igen käuflichen Methylalkohols 1,2848 g Na-Formiat in 5 Tagen aus, ein gleich schwerer, ebenfalls ungewöhnter, auf die in Volumprozent entsprechende Dosis des synthetischen Präparats im gleichen Zeitraum 1,3764 g Formiat. Da uns von dem synthetischen CH_3OH nur eine beschränkte Menge zur Verfügung stand, mußten wir davon absehen, einen chronischen Vergiftungsversuch damit anzustellen. Dagegen ließ sich seine dem gewöhnlichen Methylalkohol völlig gleichkommende Giftigkeit genügend deutlich zeigen bei Gelegenheit der Ermittlung der Dosis letalis minima, auf deren nochmalige Feststellung vor Beginn der eigentlichen Gewöhnungsversuche naturgemäß ein gewisser Wert zu legen war.

Ein 10 kg schwerer Hund erhielt 70 ccm gewöhnlichen Methylalkohols (also 7 ccm pro Kilogramm Körpergewicht) mit der gleichen Menge Wasser verdünnt per Schlundsonde in zwei durch 3 Stunden getrennten Dosen. Es folgte ein sehr schweres Vergiftungsbild mit den üblichen Symptomen: nach stundenlanger heftigster motorischer Erregung völliger Verlust der Koordination; klonische Krämpfe, dann immer tiefer werdendes Koma mit schließlich völliger Areflexie, verengten, lichtstarren Pupillen, Anurie, ein Zustand, der im vorliegenden Falle über 48 Stunden anhielt, wobei die Temperatur des durch Decken geschützten Tieres von 38,5° allmählich auf 35,4° absank. Es folgte eine weitere Periode von 2 Tagen, an denen der Hund somnolent, bewegungsunlustig, taumelig erschien, während die Urinsekretion über zunächst sehr geringe Werte (150, 250, 400 ccm, ohne dabei besonders hochgestellt zu sein — ein Beweis, daß es sich um wirkliche Anurie, nicht bloße Retention gehandelt hatte) allmählich in Gang kam, so daß das Tier erst am 6. oder 7. Tage als ein einigermaßen normales imponierte. 14 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis, als nach Maßgabe der Formiatausscheidung die Elimination des Alkohols als beendigt angesehen werden durfte, erhielt das Tier unter gleichen Versuchsbedingungen die gleiche Menge *synthetischen* CH_3OH mit dem Erfolge, daß sich dasselbe Vergiftungsbild in allen Zügen und in kaum geringerem Ausmaß abspielte. Durfte aus diesem Ergebnis der Schluß gezogen werden, daß (unter den von uns gewählten Bedingungen) 7 ccm pro Kilogramm Tier an der Grenze zwischen schwer toxischer und minimal letaler Dosis lägen, so wurde diese Vermutung durch die folgenden Versuche bestätigt (Kontrollversuch III und IV). Je ein Tier erhielt 8 ccm pro Kilogramm Körpergewicht gewöhnlichen bzw. synthetischen CH_3OH, und beide Tiere *erlagen* dieser Menge in ziemlich gleicher Zeit (vgl. Protokolle).

Somit konnten 8 ccm pro Kilogramm etwa als minimal letale Dosis betrachtet werden, welches Ergebnis mit den in der Literatur angegebenen Daten gut übereinstimmt.

Damit war ein weiterer Hinweis gewonnen, der bei der Beurteilung einer zu erzeugenden Gewöhnung verwertet werden konnte.

Zwecks Hervorrufung einer Gewöhnung gingen wir nun so vor, daß bei *einem* Tier (Versuch I) die Dosierung unter laufender Bestimmung der Formiatwerte so getroffen wurde, daß erst nach völligem Abklingen der Ameisensäureausscheidung die nächste Gabe gereicht, eine Kumulation mithin vermieden wurde; während bei dem zweiten Tiere gerade ohne Rücksicht auf eine zu erwartende Kumulierung jeden zweiten Tag die nächste, eventuell höhere Menge verabfolgt wurde. Auf beide Weisen gelang es, eine einwandfreie Gewöhnung zu erzielen.

Beim ersten Tiere (Versuch I) kommt es infolge der getroffenen Versuchsanordnungen überhaupt erst bei 5 ccm pro Kilogramm Körpergewicht zu leichten Erscheinungen (eine Menge, die beim ungewöhnten Tiere oft schon schwere Vergiftungserscheinungen hervorruft). Verdopplung dieser Menge auf 10 ccm pro Kilogramm, mithin eine Menge, die nicht unbeträchtlich über der in zwei Versuchen als letal befundenen Dosis liegt, treten zwar die typischen, heftigen Vergiftungserscheinungen ein, Wiederholung des gleichen Versuchs nach Abklingen der Formiatausscheidung mit synthetischem Methylalkohol ergibt jedoch bereits eine merkbar schwächere Reaktion, und trotz zweimaliger Wiederholung mit diesmal eng aneinandergerückten Intervallen wird das jedesmalige Intoxikationsbild auch im Hinblick auf objektive Kriterien wie den Temperaturabfall unverkennbar immer leichter.

Versuch I.

Käuflicher Methylalkohol puriss. Spezifisches Gewicht 0,804 bei $16^0 = 97\,\%$. Mit destilliertem Wasser: keine Opaleszenz. Mit Jodkalium: keine Entfärbung. Mit Kaliumpermanganat: keine Entfärbung. Hündin, 6 kg, etwa $1\frac{3}{4}$ Jahre.

Datum	Orale Gabe CH_3OH	Pro kg ccm	Bemerkungen
23. IX.	10 ccm ad H_2O	1,66	Keine Erscheinungen
28. IX.	10 „ „ 40 H_2O	1,66	„ „
3. X.	10 „ „ 30 „	1,66	„ „
7. X.	10 „ „ 20 „	1,66	„ „
12. X.	20 „ „ 40 „	3,32	Ungeschicklichkeit beim Laufen. Häufiges Ausgleiten, Anstoßen mit dem Kopfe, lebhafter Bewegungsdrang, 3 Stunden nach Verabreichung normales Verhalten
23. X.	30 ccm ad 60 H_2O	5,0	Ausgesprochene motorische Unsicherheit bei lebhaftem Bewegungsdrang, etwa 1 Stunde anhaltend. Nach 2 Stunden: das Tier liegt ruhig im Käfig, erscheint etwas träge, reagiert auf jeden Anruf, frißt, später ganz normal
28. X. 12^h	Dasselbe	10	Nach der ersten Gabe lebhafteste Exzitation, Bewegungen noch gut koordiniert, von Zeit zu Zeit schreit das Tier, versucht zu beißen
4^h	„	10	Nach der zweiten Gabe stärkste motorische Exzitation, wobei das Tier fortwährend hinstürzt und gellend schreit
$5^h25'$			Das Tier liegt im Käfig, Augen geschlossen, Pupillen reagieren. Auf Anruf hebt es den Kopf

Versuch I (Fortsetzung).

Datum	Orale Gabe CH_3OH	Pro kg ccm	Bemerkungen
29. X. 10h früh			Tier liegt in tiefstem Koma, Anurie seit 24 Stunden. Temperatur 36,6° (38,5° vor Verabreichung)
6h			Gegen Abend erhebt sich das Tier taumelnd, frißt, läßt Urin (kein Eiweiß, kein Zucker, kein Aceton, keine Gallenfarbstoffe)
30. X. 10h früh			Das Tier erscheint bis auf eine gewisse Mattigkeit normal. Temperatur 38°
11. XI. 10h 30′	30 ccm synthet. CH_3OH ad 60 H_2O	10	Nach der ersten Gabe keinerlei deutliche Symptome
3h	Dasselbe		Nach der zweiten Gabe gleiches Vergiftungsbild wie oben, jedoch deutlich schwächer ausgeprägt und rascher abklingend
6h			Der Hund frißt etwas, erhebt sich spontan, bewegt sich relativ geschickt. Temperatur 37,5°
12. XI. 9h früh			Der Hund hat Urin gelassen (ohne Befund), liegt ruhig im Käfig, nimmt Futter, reagiert auf jeden Anruf. Pupillen, Reflexe ohne Befund
12h			Der Hund taumelt noch etwas beim Herumlaufen. Temperatur 37,8°
4h nachm.			Anscheinend völlig normales Verhalten
18. XI. 9h früh	30 ccm gewöhnl. CH_3OH ad 60 H_2O	10	Keine nachweisbaren Symptome
2h	Dasselbe		Starke motorische Unruhe, die jedoch nicht vom Koma gefolgt ist; nach 3 Stunden liegt der Hund etwas träge im Käfig, schlätt nicht, reagiert auf Anruf, nimmt dargereichtes Futter ungeschickt. Temperatur 37,8°. Urin ohne Befund. Am nächsten Morgen außer einer gewissen Trägheit symptomlos
21. XI. 9h 30′	30 ccm synthet. + 30 Wasser	10	Erste Dosis: starke Salivation, Bewegungsdrang ohne Koordinationsstörungen. Zweite Dosis: mäßige motorische Exzitation, Anstoßen im Käfig, aber kein Hinstürzen. Schreit viel (Kolikschmerzen?). 4 Uhr: der Hund liegt mit geöffneten Augen im Käfig, reagiert auf jeden Anruf. Beim Laufen und Fressen ziemlich ungeschickt. Temperatur 37,6°
22. XI.			Morgens: etwas träge und ungeschickt. Beim Versuch, in den Käfig zu springen, springt er fehl. Nachmittags: anscheinend völlig erholt

Beim zweiten, dem folgenden Versuch treten die ersten deutlichen Erscheinungen gemäß der statthabenden Kumulation schon bei 2,4 ccm pro Körperkilogramm ein, 4 ccm pro Körperkilogramm erzeugen bereits ziemlich stürmische Erscheinungen. Jedoch trotz Weiterverabreichung der gleichen Mengen in zweitägigen Intervallen schwinden schließlich alle Symptome bis auf gelegentliche leichte motorische Unsicherheit. Nach Verbrauch von 630 ccm 97%igen Methylalkohols machen 4 ccm pro Kilogramm überhaupt keine Erscheinungen (Versuch II, 3. XII.); es muß zwecks Bestimmung der Ameisensäureausscheidung des ge-

wöhnten Tieres auf eine Methylalkoholdosis und auf subkutan verabreichtes Formiat eine 20tägige Pause eingeschaltet werden. Nach Ablauf derselben ist das Tier, wie die Protokolle zeigen, seiner Gewöhnung nicht verlustig gegangen, ja, es gelingt, ihm dreimal hintereinander 8 ccm pro Körperkilogramm, ohne daß eine schwerere Vergiftung mit Koma usw. eintritt, beizubringen. Nach insgesamt 1015 ccm CH_3OH! innerhalb von zwei Monaten ist das Tier noch am Leben gewesen, dann allerdings stirbt der Hund, aber nicht infolge einer chronischen Vergiftung, sondern infolge eines durch die hohen Alkoholkonzentrationen gesetzten sekundären Schadens: einer abundanten Magenblutung.

Der Versuch lehrt, daß trotz der notwendig eintretenden Kumulation eine ziemlich weitgehende Gewöhnung möglich ist (s. Versuch II).

Versuch II.

Männlicher Hund, 12,5 kg; infolge Ischiaticusdurchschneidung an der linken Hinterpfote etwa zehnpfennigstückgroßes trophisches *Ulcus*.

Datum	Orale Gabe CH_3OH	Pro kg ccm	Bemerkungen
21. X.	20 ccm ad 40 H_2O	1,6	Keinerlei Symptome
23. X.	Dasselbe	1,6	„ „
25. X.	„	1,6	„ „
27. X.	30 ccm ad 60 H_2O	2,4	„ „
29. X.	Dasselbe	2,4	Leichte motorische Unsicherheit beim Laufen. Nach 4 Stunden normal
31. X.	30 ccm ad 60 H_2O	2,4	Etwas ausgesprochenere Koordinationsstörungen, keine Schläfrigkeit, nach 5 Stunden ist nichts mehr nachweisbar. Kein Temperaturabfall. Urin
2. XI.			ohne Befund
11h	25 ccm ad 50 H_2O	4,0	Keine Symptome
4h 30′	Dasselbe	4,0	Nach der zweiten Gabe starkes Taumeln, Bewegungstrieb, sehr häufiges Anstoßen und Hinstürzen. 6 Uhr: das Tier frißt äußerst ungeschickt. Temperatur 37,5°, nur durch laute Anrufe aus seiner Somnolenz erweckbar
4. XI.	50 ccm ad 100 H_2O	4,0	15 Minuten nach Verabreichung schwerer Rausch.
11h	auf einmal		5 Uhr: schläfrig, aber prompt auf jeden Anruf reagierend, Pupillen und Reflexe normal, frißt
6. XI.	Dasselbe	4,0	Bald nach Verabreichung große Apathie, die bald in Koma übergeht, keinerlei Reaktion auslösbar. Pupillen verengt, schwache Lichtreaktion. Atmung verlangsamt, Temperatur 37° (38,6° normal)
7. XI.			Das Tier ist noch schwer benommen, erholt sich erst langsam im Laufe des Tages. Nach 30stündiger Anurie Harn ohne pathologische Bestandteile, bis auf Aceton (Jodoform ++,
8. XI.			Legal +)
9h	25 ccm ad 50 H_2O	4,0	Keinerlei Symptome
3h 30′	Dasselbe		Tier etwas träge, frißt, bewegt sich spontan, Urin, Temperatur normal. Gewicht 12,8 kg

Versuch II (Fortsetzung).

Datum	Orale Gabe CH_3OH	Pro kg ccm	Bemerkungen
10. XI.	50 ccm ad 100 H_2O	4,0	Angedeutete motorische Unsicherheit, später anscheinend etwas müde. Pupillen, Reflexe ohne Befund, Auf Anruf reagierend, frißt. Temperatur 38,2°
12. XI.	Dasselbe	4,0	Wie oben
14. XI.	„	4,0	Unbedeutender Verlust durch Herauswürgen, keine Symptome
17. XI.	„	4,0	Etwas träge? Sonst keine Symptome
19. XI.	„	4,0	Keine Symptome, Temperatur 38,1°. Urin ohne Befund
21. XI.	„	4,0	Wie oben
3. XII.			Die Ameisensäureausscheidung im Urin ist zur Norm abgefallen
4. XII.	10 ccm ad 20 H_2O	0,8	Bestimmung der Formiatausscheidung (s. unten)
11. XII.	75 ccm ad 150 H_2O		
9h	in zwei Dosen	6,0	Nach der ersten Gabe Ungeschicklichkeit beim Laufen
3h			Liegt ruhig im Käfig, schwer zum Aufstehen zu bewegen. Reagiert auf Anruf, frißt. Temperatur 38,1°
13. XII.			
12h	50 ccm ad 100 H_2O	8,0	Nach der ersten Gabe benommen, reagiert auf Anruf, ist schwer zu Bewegungen zu veranlassen. 6 Uhr: Der Hund frißt sehr ungeschickt taumelt, schläft bald ein
4h	Dasselbe		
18. XII.			
10h	100 ccm ad 200 H_2O	8,0	12 Uhr: Hund anscheinend benommen, liegt ruhig im Käfig, reagiert auf Anruf; nachmittags geringe Ungeschicklichkeit beim Laufen. Temperatur 38,2°
20. XII.			
10h	50 ccm ad 100 H_2O		Keine Erscheinungen
4h	Dasselbe	8,0	Ungeschicktes Fressen, nachher Schlaf. Urin: kein Eiweiß, kein Zucker, keine Gallenfarbstoffe
21. XII.			
9h			Der Hund erscheint normal, frißt

22. Dezember. Das Tier, das massenhaft teils geronnenes, teils flüssiges Blut erbrochen hat, ist tot.

Sektion: Die rechte Lunge ist im Bereich des Oberlappens infiltriert, die linke ist normal.

Magen und Dünndarm enthalten eine große Menge teils geronnenen, teils flüssigen Blutes. Die Schleimhaut des Magens zeigt neben stärkster entzündlicher Schwellung und blutiger Imbibition mehrere Ulcerationen. Der Herd der Blutung ist nicht mit Sicherheit erkennbar. Auch die Schleimhaut des Dünndarms ist in beträchtlicher Länge stärkstens entzündlich geschwollen und mit einzelnen punkt- bis pfenniggroßen Blutaustritten versehen; an diesen Stellen ist die Schleimhaut abgehoben.

Parenchymatöse Organe: Leber, Niere, Milz, Herz makroskopisch unverändert.

Kontrollversuch III.

Männlicher Hund, 12 kg. Urin frei von krankhaften Bestandteilen, Temperatur 38.4°.

Datum	Orale Gabe CH_3OH	Pro kg ccm	Bemerkungen
30. XII.	96 ccm + Wasser aa in 2 Dosen	8,0	Bereits eine Stunde nach Verabreichung der ersten Hälfte tiefe Somnolenz; der Hund reagiert kaum noch auf Anruf, Temperatur 38,1°. Nach der zweiten Hälfte: Das Tier schläft tief, Temperatur 37,5°. Pupillen fast lichtstarr. Erhält Decken
31. XII.			Tiefes Koma, Anurie, Temperatur 36,6°
2. I.			Tiefstes Koma, komplette Anurie seit dem 30. XII. Temperatur 34,9°. Gegen Mittag Krämpfe der linken Körperhälfte
3. I.			Morgens Tod an Atemlähmung

Sektion: Außer geringer entzündlicher Injektion der Magenschleimhaut und der pylorischen Region kein Befund.

Kontrollversuch IV.

Männlicher Hund, 12,5 kg. Urin ohne Befund.

Datum	Gabe CH_3OH	Pro kg ccm	Bemerkungen
23. I. 12h	50 ccm CH_3OH synthet.		Nach der ersten Gabe sehr starker Speichelfluß, Taumel, Exzitation, heftiges Schreien. Nach der zweiten Gabe stürzt der Hund sehr bald zusammen. Um 6 Uhr tiefer Schlaf
3h 24. I.	Dasselbe	8,0	Tiefes Koma. Temperatur des zugedeckten Tieres 35,4°. Anurie
25. I.			Tier tot

Sektion: Geringe Hyperämie von Magen und Duodenum, sonst kein Befund.

II.

Frage des Mechanismus der Gewöhnung an Methylalkohol.

Nachdem die oben beschriebenen Versuche eine Resistenzsteigerung gegen CH_3OH bei chronischer Zufuhr gezeigt hatten, war die Art dieser Gewöhnung, ob einfache celluläre Anpassung oder Änderung der Alkoholverbrennung bzw. -ausscheidung nur durch — den gesamten Stoffwechsel des CH_3OH gleichzeitig erfassende — Versuche zu erklären (also quantitative Bestimmung des Methylalkohols und seiner Derivate in Kot, Harn, exhalierter Luft und im Blute). Da dieser Weg — aus äußeren Gründen — nicht gangbar erschien, so wählten wir zwecks wenigstens teilweiser Klärung des Problems einen anderen: Bestimmung des typischen intermediären Umwandlungsprodukts des CH_3OH, der Ameisensäure, im Urin *allein*.

Reicht man einem Hunde, dessen normale Ausscheidungsmenge an Formiat bekannt ist, eine mäßige Menge Methylalkohol und bestimmt

laufend die Ameisensäureausscheidung, so erhält man die von *Pohl* beschriebene typische protrahierte Ausscheidungskurve, mit ihrem Gipfel am 2., meist am 3. oder 4. Tage. Am 5. Tage war die Ausscheidung gewöhnlich zur Norm abgesunken. Führte man jetzt dem Tiere wieder die gleiche Menge Methylalkohol zu, unter laufender Bestimmung der Formiatausscheidung, so fand sich nach relativ seltener Wiederholung der gleichen Dosis als erste, gesetzmäßige Folge: ein Absinken der Ameisensäureausscheidung auf etwa die Hälfte der in den gleichen vorangehenden Zeitabschnitten ausgeschiedenen Werte.

Versuch V.

Hündin, 6 kg.

22. September. Urinmenge: 310 ccm, enthält 0,015 g Na-Formiat.

	Datum	Na-Formiat g	Harnmenge ccm	CH_3OH
I.	23.—24. IX.	0,1008	410	10 ccm ad 100 ccm Wasser
	24.—25. IX.	0,7021	600	
	25.—26. IX.	0,3782	520	
	26.—27. IX.	0,0755	460	
	27.—28. IX.	0,0282	500	
		1,2848		
II.	28.—29. IX.	0,0832	740	10 ccm ad 40 ccm Wasser
	29.—30. IX.	0,8735	510	
	30. IX.—1. X.	0,1794	600	
	1.—2. X.	0,0760	660	
	2.—3. X.	0,0362	520	
		1,2483		
III.	3.—4. X.	0,1550	420	10 ccm ad 30 ccm Wasser
	4.—5. X.	0,2236	540	
	5.—6. X.	0,0504	620	
	6.—7. X.	0,0428	420	
		0,4718		

Während also in den beiden ersten Ausscheidungsperioden von 5 Tagen die gefundenen Gesamtwerte fast genau übereinstimmen, sinkt in der dritten viertägigen Periode die Ausscheidung plötzlich auf unter die Hälfte des zu erwartenden Wertes. In der nächsten Periode bleibt der Wert — bei gleichbleibender Dosis — ungefähr gleich niedrig. Verdoppelt man nun die zugeführte CH_3OH-Menge, so erhält dessenungeachtet die Ausscheidungsverminderung in gleicher Weise an, wie der Fortgang des Versuchs in den nächsten drei Perioden zeigt, trotzdem wie in II die *Ausscheidungsdauer* zunimmt.

Erst wenn man exzessiv hohe Dosen reicht (10 ccm pro Kilogramm, also für ungewöhnte Tiere die im allgemeinen als tödlich anzusprechende Menge), so kann dieser gesetzmäßige Vorgang der Ausscheidungs-

Versuch VI.

(Fortsetzung von Versuch V.)

	Datum	Na-Formiat g	Harnmenge ccm	CH_3OH
I.	7.— 8. X.	0,0754	230	10 ccm ad 20 ccm Wasser am 7. X.
	8.— 9. X.	0,3221	700	
	9.—10. X.	0,0871	570	
	10.—11. X.	0,0564	500	
	11.—12. X.	0,0134	520	
		0,5549		
II.	12.—13. X.	0,0448	380	20 ccm Methylalkohol ad 40 ccm Wasser am 12. X.
	13.—14. X.	0,6169	450	
	14.—15. X.	0,4092	520	
	15.—16. X.	0,0785	600	
	16.—17. X.	0,0578	500	
	17.—18. X.	0,0501	400	
	19.—20. X.	0,0109	600	
		1,3020		
III.	23.—24. X.	0,1696	480	30 ccm Methylalkohol + 30 ccm Wasser am 23. X.
	24.—25. X.	0,3684	520	
	25.—26. X.	0,7432	600	
	26.—27. X.	0,2560	570	
	27.—28. X.	0,0285	410	
		1,5657		

verminderung durchbrochen werden und ein dem ursprünglichen Ausscheidungsmodus ähnlicher Wert auftreten. (Möglichenfalls deshalb, weil bei dem komatös daliegenden und an Harnverhaltung leidenden Tiere unverändert in die Blase gelangter Methylalkohol rückresorbiert wird und einer sekundären Spaltung unterliegt; vgl. *Völtz* und *Dietrich*[1].)

Versuch VII.

Dasselbe Tier wie Versuch VI.

Datum	Na-Formiat g	Harnmenge ccm	CH_3OH
28.—29. X.	0,0976	270	60 ccm Methylalkohol + 60 ccm Wasser am 28. X.
29.—30. X.	1,0445	210	
30.—31. X.	2,7584	1400	
31. X.—1. XI.	1,1727	600	
1.—2. XI.	1,3095	400	
2.—3. XI.	0,8997	660	
3.—4. XI.	—	520	
4.—5. XI.	0,2831	350	
5.—6. XI.	0,1232	450	
6.—7. XI.	0,0354	450	
7.—8. XI.	0,0155		
	7,6396		

[1] l. c.

Um einen Hinweis zu gewinnen, worauf die Tatsache der verminderten Formiatausscheidung beruhe (deren Vieldeutigkeit noch unten weiter zu diskutieren sein wird), reichten wir dem gleichen Tiere, nachdem die Ausscheidungsverminderung eingetreten war, reines Natriumformiat subkutan (2 g in 10%iger wässeriger Lösung).

Versuch VIII.

Dasselbe Tier wie im Versuch VII. 2 g Na-Formiat subkutan.

1. Tag	0,5032
2. „	0,0239
3. „	0,0152
	0,5423

Ein ungewöhntes Tier von gleichem Gewicht lieferte unter gleichen Umständen 0,6016 g, verbrannte also die zugeführte Ameisensäure nur wenig schlechter (vgl. folgenden Versuch).

Versuch IX.

Männlicher Hund, 5500 g, 1½ Jahre, ungewöhnt. 2 g Na-Formiat subkutan.

1. Tag	0,5663 g
2. „	0,0201 g
3. „	0,0172 g
	0,6016 g = 30%

Das gewöhnte Tier verbrannte also von parenteral zugeführtem Formiat 73%, das ungewöhnte Tier 70%; womit gezeigt ist, daß das gefundene Sinken der Formiatmengen im Urin *nicht* wesentlich auf eine intermediäre Oxydationssteigerung bezogen werden kann.

(Die Divergenz der gefundenen Ausscheidungsquoten in *Pohl* und *Assers* Versuchen einerseits, die sich zwischen 18 und 20% bewegen, und in den meinigen, wo sie eine Maximalhöhe von etwa 30% in einzelnen Versuchen erreichen, mag auf die Verschiedenheit der gewählten Applikationsart — orale Verabfolgung bei *Pohl* und *Asser*, parenterale bei mir — bezogen werden.)

Da jedoch bei den bisher angeführten Versuchen der Einwand möglich erscheint, daß bei so verhältnismäßig seltener Verabfolgung der Dosen eine *Gewöhnung* zweifelhaft sei, so wurde der analoge Versuchsmodus wiederholt bei dem Hunde, der bereits (vgl. Versuch 3 des ersten Abschnitts) 650 ccm Methylalkohol (97%igen) in 30 Tagen erhalten hatte und — wie die oben angeführten Protokolle lehren dürften — auf Grund der Beobachtungen als ein mit Sicherheit weitgehend gewöhnter Hund bezeichnet werden muß.

Das Ergebnis war prinzipiell das gleiche:

Männlicher Hund, 12,5 kg (vgl. Protokoll III), erhielt in 30 Tagen 650 ccm reinen Methylalkohol in steigenden Dosen. Er vertrug zuletzt 50 ccm Methylalkohol, jeden 2. Tag gereicht, ohne Symptome (gleich 4 ccm pro Kilogramm), während anfangs 2,4 ccm pro Kilogramm schwere Symptome gesetzt hatten, und er auf die ersten Dosen zu 50 ccm mit typischem, schwerem Koma reagiert hatte. Die Formiatausscheidung ist nach 13 Tagen zur Norm abgefallen (am 3. Dezember). Formiatmenge dieses Tages: 0,0120. Er erhält nun am folgenden Tage 10 ccm CH_3OH mit der gleichen Menge Wasser verdünnt per Schlundsonde zwecks Prüfung der Formiatausscheidung.

Versuch X.

Datum	Na-Formiat g	Harnmenge ccm	CH_3OH
4. XII.	0,0632	560	100 ccm CH_3OH + 10 ccm Wasser
5. XII.	0,3120	1000	
6. XII.	0,2036	850	
7. XII.	0,0440	450	
8. XII.	0,0100	500	
	0,6328		

Dagegen lieferte ein Kontrolltier von gleichem Gewicht, das nie Methylalkohol erhalten hatte, 1,5250 g Na-Formiat im gleichen Zeitraum unter gleichen Versuchsbedingungen. Vgl. die Tabelle des Versuchs XI.

Versuch XI.

Kontrollversuch.

Männlicher, ungewöhnter Hund von 12 kg Gewicht. Normalausscheidung am Vortage des Versuchs 0,0086 g Na-Formiat. Am 5. Dezember 10 ccm CH_3OH + 10 ccm Wasser per Schlundsonde.

Datum	Na-Formiat g	Harnmenge ccm	CH_3OH
5. XII.	0,0964	400	100 ccm CH_3OH + 10 ccm Wasser am 5. XII. früh
6. XII.	0,5866	560	
7. XII.	0,7428	980	
8. XII.	0,0842	520	
9. XII.	0,0150	410	
	1,5250		

Das Verhalten des gewöhnten und des ungewöhnten Tieres auf parenterale *Na-Formiatbelastung* ist ebenfalls dem an erster Stelle mitgeteilten Versuch entsprechend. Das erwähnte, an hohe Methylalkoholdosen gewöhnte Tier erhielt 2 g Formiat subkutan und schied in 3 Tagen 0,4282 g Formiat = 21,4% aus, während ein gleiches, ungewöhntes Kontrolltier 27,7% = 0,5548 g Formiat lieferte. Vgl. die Tabellen XII und XIII.

Der erwähnte, weitgehend gewöhnte Hund (650 ccm Methylalkohol in 30 Tagen) erhielt unmittelbar nach der bereits mitgeteilten Belastung mit 10 ccm Methylalkohol und folgender Formiatbestimmung 2 g reines, getrocknetes Na-Formiat in wässeriger Lösung subkutan. Ameisensäureausscheidung am Vortage 0,0100, am 8. Dezember.

Versuch XII.

Datum	Na-Formiat g	Harnmenge ccm	CH_3OH
9. XII.	0,3210	1100	2 g Formiat subkutan am 8. XII.
10. XII.	0,0852	650	
11. XII.	0,0220	480	
	0,4282		
	= 21,4 %		

Versuch XIII.

Kontrolltier.

Männlicher Hund, 12 kg, ungewöhnt. Normalausscheidung am Vortage 0,0065 g Formiat. 2 g getrocknetes, reines Na-Formiat in 20 %iger wässeriger Lösung subkutan.

1. Tag	0,4012 g	950 ccm	
2. „	0,1426 g	700 „	2 g Na-Formiat subkutan
3. „	0,0110 g	380 „	
	0,5548 g = 27,7 %		

In diesem Versuch also verbrennt das gewöhnte Tier zugeführtes Formiat wenigstens um etwa 6% besser als ein normales.

Zusammenfassend ließe sich also aus dem vorstehend Mitgeteilten folgern:

I. Nach chronischer Aufnahme von Methylalkohol und anscheinend parallel mit einer stattgehabten Gewöhnung kommt es zu einer Verminderung der Formiatausscheidung im Harn.

II. Diese Verminderung beruht nicht — oder nur in allerbescheidenstem Umfange — auf einer Mehrverbrennung intermediär gebildeten Formiats.

Es erscheint lohnend, diese Ergebnisse zu vergleichen mit Befunden *Assers* (l. c.), die in mancher Hinsicht eine erwünschte Ergänzung bieten. *Asser* fand nämlich in Verfolgung seines Problems über die Änderung der Methylalkoholoxydation durch andere Alkohole:

1. Bei mit Äthyl-Amylalkohol kombiniert vorbehandelten Tieren sanken die Formiatwerte im Urin bei nachträglicher CH_3OH-Verabreichung.

2. Dieses Sinken der Formiatwerte beruht auf einer leichten Steigerung der Fähigkeit zur Formiatoxydation (bei exogener Zuführung desselben) unter dem Einfluß der genannten Alkohole.

Diese letztgenamnten Punkte suchte *Asser* auf indirektem Wege zu beweisen: Er fütterte Tiere gleichzeitig mit verschiedenen Alkoholen (Methylalkohol ausgenommen) + Na-Formiat und fand, daß auch bei dieser Versuchsanordnung die Formiatwerte auf unter die Hälfte der Norm absanken, *ohne daß die Exhalationsquote zunahm.* Dieses Resultat Formiat + Äthylalkohol auf die Kombination Methylalkohol + Äthylalkohol übertragend, schließt *Asser*: „Würde die Äthylalkoholkombination gewiß nicht dadurch zum Anlaß für eine Minderausscheidung von Formiat werden, daß die Exhalation in die Höhe geht, sondern eher in einer Förderung der Formiatoxydation."

In Ansehung unseres Problems folgt aus der Vergleichung der mitgeteilten Befunde:

Sowohl bei mit Äthylalkohol wie bei mit Methylalkohol chronisch vergifteten Tieren erleidet die Formiatoxydation eine gleichsinnige Störung: Sinken der Ameisensäurewerte im Urin auf Methylalkoholdarreichung.

Jedoch beruht beim äthylalkoholgewöhnten Tiere die genannte Verminderung — sofern man die *Asser*sche Beweisführung als zwingend unterstellt — auf einer Förderung der Formiatoxydation, vermutlich also auf vollständigerer Verbrennung des CH_3CH, nicht auf vermehrter Exhalation.

Beim methylalkoholgewöhnten Tiere beruht dieser Vorgang *nicht* oder nur im allerbescheidensten Umfange auf einer vermehrten Verbrennung. Es muß offengelassen werden, ob beim methylalkoholgewöhnten Tiere eine vermehrte Exhalation oder — und damit wäre den drei von *Asser* erwogenen Möglichkeiten: vermehrte Formiatoxydation, verminderte Formiatoxydation, vermehrte Exhalation, ein vierter Punkt hinzugefügt — ob eine Ausscheidung unzersetzten CH_3OH etwa durch Niere und Darm in beträchtlichem Umfange für das Sinken der Formiatwerte verantwortlich zu machen sei. Die Möglichkeit einer vermehrten Exhalation wäre schon deshalb in Betracht zu ziehen, weil bekanntlich schon in der Norm der Anteil der Exhalation an der Ausscheidung des Methylalkohols ein sehr beträchtlicher ist; fanden doch *Völz* und *Dietrich* in ihren Versuchen den Mittelwert von 21,5% der verabreichten Dosis CH_3OH im Exhalat der ersten 48 Stunden wieder, und *Asser* erhielt in einem siebentägigen Versuch im ganzen 55,8% der verabfolgten Dosis in der ausgeatmeten Luft seines Tieres, und zwar am ersten Tage 13,9%, am zweiten 13%, am vierten noch 10%. Allerdings könnte eine *vermehrte* Exhalation

ja nur statthaben, wenn entweder der Alkoholspiegel im Blute über die Norm anstiege oder die Atemgröße eine Zunahme erführe.

Auf der anderen Seite beweisen die Versuche von *Völz* und *Dietrich*, daß unter bestimmten Versuchsbedingungen sehr beträchtliche Mengen unveränderten Methylalkohols in den Urin übergehen können (bis zu 15%), und die genannten Autoren glauben, die von ihnen öfters gefundenen niedrigeren Werte auf besondere Faktoren, wie Rückresorption aus der Blase, zurückführen zu müssen. Auch *Bougers*[1] konnte ein erhebliches Übergehen von CH_3OH in den Urin feststellen.

Zusammenfassend kann mithin gesagt werden:

1. Beim Hunde gelingt es, in kurzer Zeit eine experimentelle Gewöhnung an sicher tödliche Dosen von Methylalkohol zu erzeugen. Ein Versuchstier vertrug die gewaltige Menge von über 1 Liter CH_3OH, verteilt auf 2 Monate. Das chronische Vergiftungsbild verläuft ohne besonders charakteristische Züge.

2. Parallel mit dieser Gewöhnung sinkt die Formiatausscheidung im Urin.

3. Die Verminderung der Formiatausscheidung beruht nicht auf einer Mehrverbrennung vorgebildeten Formiats.

Überträgt man die an Hunden gewonnenen Erfahrungen auf den Menschen, so ist selbst bei Voraussetzung einer besonderen Empfindlichkeit seines Nervensystems eine Gewöhnungsmöglichkeit für Methylalkohol im allgemeinen anzunehmen. Behauptungen aber, die die Schädlichkeit des Tabakrauchens auf die Gegenwart von Zentigrammen Methylalkohol im Rauche zurückführen wollen, sind sicher übertrieben. In dieser Richtung ist es vielleicht wertvoll, daß Versuche von *Rewiger*[2] vorliegen, wonach selbst Gaben von 5 ccm CH_3OH nur eine leichte, vielleicht fragliche Störung des N-Stoffwechsels bedingen (Steigerung des Gesamt-N von 0,53 auf 0,7 g in 24 Stunden am Kaninchen).

[1] Arch. f. exper. Pathol. **35**, 415.
[2] Zeitschr. f. ges. exp. Med. **28**, 368, 1922.

Lebenslauf.

Am 30. VII. 1903 wurde ich als Sohn des Amtsgerichtsrats Alfred Leo in Striegau (Schles.) geboren, besuchte von 1908 bis 1921 das König Wilhelms-Gymnasium zu Breslau, wo ich im Februar des genannten Jahres das Abitur ablegte. Im April des gleichen Jahres wurde ich an der Medizinischen Fakultät der hiesigen Universität immatrikuliert, bestand Mai 1923 das ärztliche Vorexamen, verblieb mit Ausnahme der beiden ersten klinischen Semester, die ich in Frankfurt a. M. zubrachte, auch weiterhin in Breslau und legte dort am 4. VII. 1926 das ärztliche Staatsexamen ab. Im Praktischen Jahr habe ich $7^1/_2$ Monate auf der Neurologischen Abteilung des Breslauer Wenzel-Hancke-Krankenhauses die übrige Zeit an der medizinischen Universitäts-Klinik und an der Medizinischen Abteilung des erstgenannten Krankenhauses gearbeitet, wo ich nach erhaltener Approbation (Oktober 1927) bis zum 1. Januar 1928 als Volontär verblieb. Von diesem Zeitpunkt an bin ich als Assistenzarzt an der Heilstätte Herrnprotsch beschäftigt.

Ich bin evangelischer Konfession und preußischer Staatsangehöriger.